

**Untersuchungen zur abdominellen ^{75}Se -Methionin-
Verteilung und ihre Beeinflußbarkeit durch physio-
logische und chemische Einwirkungen bei der Ratte**

von

Hans-Jürgen Loos

aus

Pirmasens

1968 № 331



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546302_0093

Aus der Medizinischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. L. Demling

**Untersuchungen zur abdominalen ⁷⁵Se-Methionin-
Verteilung und ihre Beeinflussbarkeit durch physio-
logische und chemische Einwirkungen bei der Ratte**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt
von
Hans-Jürgen Loos
aus
Pirmasens

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen
Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Professor Dr. med. A. K r ö n c k e

Referent: Professor Dr. med. L. D e m l i n g

Tag der mündlichen Prüfung: 12. 11. 1968

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. Einleitung	1
II. Methodik	5
III. Ergebnisse	10
IV. Diskussion	18
V. Zusammenfassung	27

Literaturverzeichnis

Tabellen

Abbildungen

I. Einleitung

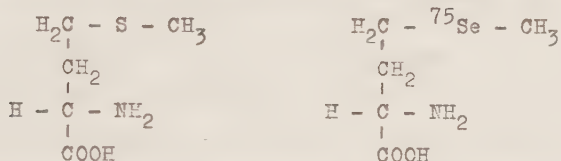
Das dynamische Gleichgewicht zwischen Gewebs- und Funktionsproteinen und exogenen (auch endogenen) Aminosäuren wurde um 1940 von Schönheimer als in der Folgezeit wertvolle physiologisch-chemische Arbeitshypothese herausgearbeitet. Experimentelle Untersuchungen des intermediären Stoffwechsels mit Radioisotopen bestätigten es, die verschiedenen Gewebe wiesen deutlich unterschiedliche Umsatzraten auf. Für die Sekretion der Verdauungsenzyme und Schleimproteine, die ihren Entstehungsort schnell verlassen, nahm Friedberg eine besonders hohe Stoffwechselgeschwindigkeit an und forderte, daß z.B. die Bauchspeicheldrüse und die Dünndarmschleimhaut vorübergehend eine erhebliche Anreicherung markierter Aminosäuren und eine rasche zeitliche Konzentrationsänderung aufweisen müßten. Gordon fand nach oraler Gabe von Methionin, markiert mit ^{35}S , einen erheblichen Prozentsatz des Radioschwefels im Pankreas, einen geringeren in Darm und Leber. Lokalisationsversuche innerhalb der Bauchspeicheldrüse zeigten die Radioaktivität in den Azini angereichert als Beweis für die hohe Stoffwechselrate des exokrinen Anteils des Organs. Diese ursprünglichen Beobachtungen wurden in der Folgezeit experimentell und klinisch ausgebaut und auf ihre Brauchbarkeit für die nuklearmedizinisch-gastroenterologische Diagnostik geprüft. Im Vordergrund stand dabei die morphologische Darstellung des Pankreas und seiner anatomischen Veränderungen, hinzukamen erste Versuche einer Funktionsanalyse seines exokrinen Anteils sowie Fragen der Dünndarmphysiologie und Pathophysiologie.

^{35}S -Methionin ist zur in vivo-Messung nicht geeignet, da beim ^{35}S -Zerfall nur β -Strahlung entsteht. Daher wurde auch Radiozink (^{65}Zn) wegen der verhältnismäßig hohen Zinkaufnahme durch das Pankreas geprüft. Ebenso ist für radioaktives Mangan (^{58}Mn und ^{54}Mn) eine Affinität zum Pankreas bekannt. Die Aufnahme der anorganischen, radioaktiven Zink- und Manganverbindungen zeigt eine biphasische Kurve mit einer Konkavität 2-4 Stunden nach der Injektion, wobei sich die Ergebnisse beider Metalle ähneln, das Zink aber eine größere spezifische Affinität zum Pankreas zeigt (Meschan, Quinn, Witcowski und Hosick; Greenlaw, Strain, Callear und Dubilier). Für die Szintigraphie und Funktionsdiagnostik des Pankreas war die Selektivität des Zinks jedoch zu gering, zudem reichert es sich hauptsächlich in den Inselzellen an. Es wird vor allem in das 0,3 - 0,6 % Zink enthaltende Insulin eingebaut. Dieser Einbau bringt keine hinreichende Aussage über den Zustand des exokrinen Teils der Drüse.

Ebenso führten Arbeiten mit ^{131}J -markiertem Dijodtyrosin und seinen Derivaten nicht zum Ziel, da sie bei der Proteinsynthese kaum Verwendung finden und das Jod vom markierten Aminosäure-Molekül durch Dejodasen im tierischen und menschlichen Organismus rasch abgespalten wird, bevor die Verbindung in das Pankreas gelangt (Blau und Bender; Burke und Goldstein).

Man suchte daher nach weiteren Verbindungen, die eine größere Spezifität besonders zum Pankreas zeigten. Bekannt war die für ^{35}S -Methionin erwähnte hohe Konzentration von Aminosäuren im Pankreassaft; bekannt war weiter, daß 5 - 10 % der meisten Aminosäuren innerhalb einer Stunde nach Verabreichung

im Pankreas gefunden werden und daß diese Aufnahme ein Spiegelbild der schnellen Synthese der Verdauungsenzyme ist. Ungünstigerweise sind von keinem der Elemente in der Struktur der in Frage kommenden Aminosäuren (C,H,N,O,S) Radioisotope herstellbar, die sich für die in vivo-Messung von der Körperoberfläche eignen. Einen wesentlichen Fortschritt bedeutete die Einführung von Se-75-Methionin durch Blau (1961).



Die chemische Ähnlichkeit zwischen Selen und Schwefel ist so groß, daß der Ersatz des Schwefels durch ${}^{75}\text{Se}$ innerhalb eines Methionin-Moleküls eine analoge Verbindung ergibt, die alle biochemischen Eigenschaften der natürlichen Aminosäure aufweist, einschließlich der Aufnahme in körpereigen synthetisierte Proteine. Die Markierung erfolgt biologisch durch Hefezellkulturen. Die physikalischen Eigenschaften des Nuklids sind gut für die Szintigraphie und andere in vivo-Messungen geeignet (Halbwertszeit 128 Tage, Zerfall durch Elektroneneinfang unter Emission von γ -Strahlung mit Hauptenergielinien bei 0,14 und 0,28 MeV).

1962 berichteten Blau und Bender über den klinischen Gebrauch von Se-75-Methionin zur Pankreasszintigraphie bei einer kleinen Anzahl von Patienten. Es gelang in der Mehrzahl der Fälle die Darstellung der Bauchspeicheldrüse. In den folgenden Jahren versuchte man durch Änderung der Vorbereitung des Patienten und der Untersuchungstechnik ein einfacheres Verfahren und eine bessere Darstellung des Pankreas zu erzielen. Hin-

sichtlich des Verhaltens der Dünndarmschleimhaut liegen nur spärliche Befunde vor (Wheeler, Lukens und György; Spencer und Blau; Sodee, Renerts, Glenn und Distefano).

Insgesamt erwiesen sich die Ergebnisse der morphologischen und funktionellen Diagnostik als noch ungenügend und von den Grundlagen des Verhaltens der Testsubstanz im Organismus klärungsbedürftig.

Die Ziele vorliegender Arbeit sind daher:

1. das Verteilungsmuster von Se-75-Methionin in seiner zeitlichen Änderung in Bezug auf Pankreas, Leber, Duodenum, Ileum, Colon, Fett und Blut an der Ratte quantitativ zu untersuchen,
2. die Möglichkeiten einer Beeinflussung dieser charakteristischen Aufnahmekurven für die radioaktiv markierte Aminosäure in den genannten Organen durch verschiedene physiologische und chemische Einwirkungen zu prüfen,
3. festzustellen, ob durch derartige Einwirkungen eine Verbesserung der szintigraphischen Darstellung von Pankreas und Leber der Ratte möglich ist oder eine Bereicherung der funktionellen Pankreasdiagnostik erwartet werden kann,
4. zu bestimmen, wie lange das Se-75-Methionin im Körper des Tieres verweilt und welche Strahlenbelastung daraus folgt.

II. Methodik

Zu den Versuchen fanden insgesamt 143 männliche Ratten (Sprague Dawley) mit einem Gewicht um 180 Gramm Verwendung. Bei einer Abweichung von mehr als 10 % wurde auf dieses Gewicht normiert.

Die Tiere wurden in Äther-Narkose an den Extremitäten fixiert. Die Injektion von Se-75-Methionin (Radiochemical Centre, Amersham, England-durch Firma Buchler und Co, Werk II, Braunschweig) erfolgte in die freigelegte Vena femoralis. Die Testdosis betrug 1,5 Mikrocurie in 0,15 ml physiologischer Kochsalzlösung.

Entsprechend den einzelnen Versuchsgruppen wurden die Tiere nach der Zeitspanne t nach Injektion der Testdosis erneut narkotisiert und nach Injektion von 0,2 ml Liquemin zur Verhinderung der Blutgerinnung getötet. Von jedem Tier wurden sofort 2 ml Blut pipettiert. Präpariert wurden Leber, Pankreas, Mesenterialfett, Colon, terminales Ileum, Duodenum und in den Anfangsversuchen die Nieren. Schwierig war häufig die strenge Differenzierung zwischen Pankreasgewebe und Mesenterialfett, worauf wegen der geringen Größe des Pankreas der Ratte besonders geachtet wurde (Fettgewebe hellgelb und glasig, Pankreasgewebe kräftiger gelblichbraun coloriert).

Die gewogenen Organe wurden in ca. 5 ml 10 %iger Kalilauge im kochenden Wasserbad verascht. Die Veraschungsprodukte oder das pipettierte Blut wurden mit Wasser auf 10 ml Gesamtflüssigkeit aufgefüllt und die enthaltene Radioaktivität gemessen. Hierzu diente ein automatischer γ -Bohrlochprobenwechsler mit NaJ (Tl)-

Szintillationsdetektor von 2 1/2" Ø (Deutsche Picker GmbH, Espelkamp) in Verbindung mit dem Strahlenmeßgerät FH 49 und automatischem Zeitdrucker FH 449 (Fa. Frieseke und Hoepfner, Erlangen-Bruck).

Die Meßwerte wurden in % der applizierten Dosis/g Organ (=%) ausgedrückt. In den Einzelgruppen wurden die Mittelwerte und ihre Standardabweichungen errechnet. Die Prüfung auf statistische Signifikanz der Unterschiede zwischen den Gruppen erfolgte durch den t-Test. Zur graphischen Darstellung wurden für die verschiedenen Tötungszeiten nach Se-75-Methioningabe (Abszisse) die Speicherwerte/g Organ in % der applizierten Dosis in der Ordinate aufgetragen. Besonders interessierte das Verhältnis der Se-75-Aktivität in Pankreas und Leber, d.h. P/L (pro g Organ).

Die 1. Versuchsserie umfaßte 17 Tiere. 20-24 Stunden nüchtern, bekamen sie die Se-75-Methionin-Testdosis injiziert und wurden 1/2, 1 oder 3 Stunden später getötet. Die Aufarbeitung erfolgte in dieser und den weiteren Gruppen in oben angegebener Weise.

Die 2. Versuchsserie bestand aus 35 Tieren. Nach 20-24 stündiger Nahrungskarenz wurden mittels Schlundsonde 5 ml angewärmter Probetrunke (aus Trockenextrakt von Maggi's klarer Fleischbrühe) in den Magen infundiert. Die Fleischbrühe hatte die Aufgabe, die Pankreassekretion anzuregen. 15 Minuten nach Gabe wurde den Tieren die Se-75-Methionin-Testdosis injiziert. Die Tötung erfolgte nach 1/2, 1, 3, 4 1/2 oder 13 Stunden.

Bei der 3. Versuchsserie wurden 5 E Sekretin zur Pankreasstimulation intravenös in die V. femoralis gegeben. Die Serie gliedert sich in eine Gruppe von 16 Tieren mit Frühinjektion von

Se-75-Methionin 1 Stunde nach Sekretininjektion und eine Gruppe mit 8 Tieren mit Spätinjektion von Se-75-Methionin 3 Stunden nach Sekretin. Die Tötungszeiten der ersten Gruppe waren 1/2, 1 oder 3 Stunden nach Se-75-Methionin, die der zweiten 1 oder 3 Stunden.

In der 4. Versuchsserie wurde das Pankreas mit 5 E Pankreozymin intravenös stimuliert. 18 Tiere bekamen 1 Stunde nach Pankreozymin die Se-75-Methionin-Testdosis und wurden 1/2, 1 oder 3 Stunden später getötet. Bei einer zweiten Gruppe (18 Tiere) wurde die Zeit der Se-75-Methioningabe variiert. Die Injektion erfolgte 1/2, 1 oder 3 Stunden nach Pankreozymin, die Tötung einheitlich 1 Stunde nach Se-75-Methionin.

Bei der 5. Versuchsserie wurde der Einfluss von inaktivem Methionin auf die Organverteilung der markierten Aminosäure geprüft. 6 Tiere bekamen 100 mg inaktives Methionin 1 Stunde vor der Se-75-Methionin-Testdosis injiziert. Die Tötung erfolgte 1 Stunde später. Weitere 6 Tiere erhielten 30 Minuten nach 5 E Sekretin die Se-75-Methionin-Testdosis, nach 30 Minuten 100 mg inaktives Methionin und wurden weitere 30 Minuten später getötet.

In der 6. Versuchsserie wurde Natriumthiosulfat auf eine mögliche Beeinflussung der Se-75-Methionin-Verteilung untersucht. 6 Tieren wurden 100 mg Natriumthiosulfat (1 ml der 10 %igen Lösung) injiziert, nach 30 Minuten die Se-75-Methionin-Testdosis. Die Tötung erfolgte 1 Stunde später.

Die 7. Versuchsserie sollte bei 8 Ratten zusätzlich zu den in vitro gemessenen Werten durch Szintigraphie in vivo ein

Bild der Aktivitätsverteilung im Gesamttier vermitteln. Die Ratten 1-6 dieser Gruppe wurden nach Injektion von 5 E Sekretin und eine Stunde später Se-75-Methionin unter Nembutalnarkose (intraperitoneal) in Rückenlage, an den Extremitäten leicht fixiert, mehrmals hintereinander szintigraphiert ("Nukleograph" mit Impuls-Zeit-Analysator, Siemens-Reiniger-Werke AG, Erlangen). Die für ein Szintigramm benötigte Zeit betrug bei Untersuchung nur der Abdominalregion 10-15 Minuten, bei Ganzkörpermessung bis zu 35 Minuten.

Die 3. Ratte wurde innerhalb einer Stunde zweimal szintigraphiert und dann getötet. Die Eingeweide wurden freigelegt, um die enge Beziehung zwischen Pankreas und Leber photographisch festzuhalten. Da das Pankreas fast vollständig von Leber und den übrigen Eingeweiden bedeckt ist, wurden diese zur Seite und nach oben weggezogen. Das freigelegte Pankreas wurde photographiert und szintigraphiert. Die Ratten 1 und 2 erhielten 1,5 Mikrocurie, die Ratte 3 7,5 Mikrocurie. Die Aktivität von 1,5 Mikrocurie erwies sich als zu gering zur Szintigraphie, die von 7,5 Mikrocurie als unnötig hoch, daher wurden den Ratten 4-8 3 Mikrocurie Se-75-Methionin injiziert. Bei den Tieren 4-6 wurde vor der Sekretin-Injektion das Duodenum unterhalb der Papilla Vateri abgebunden, um den Abfluss der durch den Duodenalsaft abgegebenen Aktivität in den Dünndarm auszuschalten. Bis zur Tötung 3 Stunden nach Se-75-Methioningabe erfolgte mehrfach eine Szintigraphie.

Die letzten beiden Tiere bekamen zuerst Se-75-Methionin, wurden nach 40 Minuten szintigraphiert und erhielten 1 Stunde nach der markierten Testdosis eine Sekretin-Injektion.

Die 8. Versuchsserie prüfte, wie lange und in welchem prozentualen Anteil Se-75- Methionin im Körper der Ratte verweilt, um eine Aussage über die Strahlenbelastung durch das Nuklid zu gewinnen. Dabei fand eine einfache Ganzkörperzählordnung Verwendung. Die Tiere wurden, jeweils gründlich abgewaschen, in einer Plastikfolie in einer Bleiabschirmung von allseits 10 cm gemessen (BL 507 - Frieseke u. Hoepfner, Erlangen - Bruck). Die Beobachtung wurde über 44 Tage ausgedehnt.

III. E r g e b n i s s e

Versuchsgruppe 1: Bei den nüchternen Tieren ohne Pankreasstimulation ergeben sich die in Tabelle I und Abbildung 1 dargestellten Mittelwerte der Se- 75 - Methionin-Organverteilung. Das Pankreas zeigte die höchste Raffung aller untersuchten Organe. Sie steigt von 5,50 % der applizierten Dosis /g Pankreas 30 Minuten p.i. auf 10,0 %* nach 60 Minuten, um nach 3 Stunden auf 5,55 %* abzufallen.

P/L, das Verhältnis der Aktivitäten pro Gramm Organ in Pankreas und Leber, verbessert sich von 1,35 auf 3,14 und beträgt nach 3 Stunden 2,55.

In der Leber ist die höchste Raffung mit 4,22 %* 30 Minuten p.i. erreicht. Sie fällt langsam ab auf 3,10 %* nach 60 Minuten und 2,33 %* nach 3 Stunden. Im Blut steigt die Aktivität nach einem Initialabfall post injectionem von 0,44 %* nach 30 Minuten über 0,45 %* (1 Stunde) auf 0,55 %* nach 3 Stunden an.

Eine höhere Impulszahl in der zweiten halben Stunde besitzen ebenso Duodenum, Ileum, Colon und Fett. Die Aktivität steigt im Duodenum von 2,82 %* auf 3,01 %* und sinkt auf 1,95 %* nach 3 Stunden und im Ileum von 2,12 %* auf 2,84 %* und zurück auf 1,50 %*. Für das Colon ergeben sich die gleichen Verhältnisse. Das Fettgewebe bleibt stets unter 1 %*.

Versuchsgruppe 2: Die Ergebnisse nach Probetrunk sind in Tabelle II und in Abbildung 2 zusammengefaßt. Das Pankreas zeigt nach 30 Minuten eine Raffung von 5,33 %* der injizierten Methionindosis, von 6,21 %* nach 1 Stunde und ein Maximum der Aktivität mit 8,55 %* nach 3 Stunden. Die Impulsrate fällt dann schnell ab auf 5,12 %* nach 4 1/2 Stunden und langsamer weiter auf 3,43 %* nach 13 Stunden. Es resultiert eine eingipfelige Kurve mit

steilem Anstieg und langsamerem Abfall.

Die Organe Leber, Duodenum, Ileum, Colon, Fett und Nieren lassen dagegen angedeutet dreigipfelige Aktivitätskurven erkennen mit Maxima um 1/2, 3 und 13 Stunden und Minima 1 und 4 1/2 Stunden nach Se-75-Methionin-Injektion. Einer schnellen Raffung der Testsubstanz in der ersten halben Stunde folgt ein Verlust von ca. 30 % in den nächsten 30 Minuten. Die höchste Speicherung, 3 Stunden p.i., hat 4 1/2 Stunden p.i. um ca. 25-30 % abgenommen. Bei Messung 13 Stunden p.i. zeigen die Organe fast die gleiche Aktivität wie 10 Stunden zuvor.

Das Blut besitzt nach dem Initialabfall auf 0,43 %/ml (30 min p.i.) und 0,34 %* (60 min p.i.) nach 3 Stunden mit 1,13 %* eine hohe Aktivität, die nach 4 1/2 Stunden p.i. um 20 % auf 0,87 %* absinkt und nach 13 Stunden p.i. mit 0,87 %* unverändert bleibt. Die Leber rafft 3,68 %/g innerhalb einer halben Stunde. Nach einem Abfall von 20 % in den nächsten 30 Minuten hat sie nach 3 Stunden mit 3,68 %/g die gleiche Aktivität wie nach 30 Minuten. Dem Absinken der Aktivität um ein Drittel in den folgenden 1 1/2 Stunden folgt ein unbedeutender Anstieg von 2,23 %* auf 2,46 %* nach 13 Stunden. Niere, Duodenum, Colon, Ileum und Fett - in der Reihenfolge ihrer Aktivität/g Organ - zeigen fast parallele Raffungskurven: an der Zeitmarke von 3 Stunden Niere fast 4 %*, Duodenum 3,46 %*, Colon 3,04 %*, Ileum 2,57 %* und Fett 1,05 %*. Es folgt ein Abfall der Radioaktivität von ca. 25 % in allen Organen 1 1/2 Stunden später. Nach 13 Stunden zeigt die Niere unter erneutem Anstieg die gleichen Werte wie 3 Stunden p.i.. Fett und Colon sind zwar wieder gering angestiegen, bleiben aber unter den früheren Werten. Duodenum und Ileum erreichen nach 13 Stunden mit

2,46 % und 2,74 % ihre höchste Speicherung/g.

Das Verhältnis von Pankreas und Leber erfährt innerhalb von 3 Stunden eine Verbesserung von 1,49, 2,09 auf 2,50 und eine langsame Verschlechterung über 2,30 (4 1/2 Stunden) auf 1,44 nach 13 Stunden.

Versuchsgruppe 3: Nach Frühinjektion von Se-75-Methionin im Anschluß an Sekretin-Stimulation (Tabelle III, Abbildung 3) fällt besonders die Raffung der Testsubstanz durch die Bauchspeicheldrüse auf. Das Pankreas hat bereits nach einer halben Stunde einen Wert von 11,55 %/g erreicht, steigt in den nächsten 30 Minuten auf 14,80 %/g der applizierten Dosis an und sinkt um 40 % auf 9,00 %/g nach 3 Stunden ab. Das Blut zeigt nach dem Initialabfall auf 0,35 %* (30 min p.i.) eine Zunahme des Se-75-Methionin-Gehaltes über 0,53 %/ml (1 Stunde p.i.) auf 1,20 %/ml (3 Stunden p.i.). Die Leber weist nur geringe Schwankungen der Speicherung um einen Wert von 3 %* während der Beobachtungszeit auf.

Die drei Darmabschnitte - Duodenum, Ileum, Colon - weisen mit 3,60 %*, 3,25 %* und 3,07 %* nach 1 Stunde ihre höchste Aktivität auf, die beim Duodenum um 10 % , bei Ileum und Colon um 30 % nach 3 Stunden abgefallen ist.

P/L ergibt eine eingipfelige Kurve mit steilem Anstieg über 3,52 auf 4,42 nach 1 Stunde und langsameren Abfall auf 2,85 nach 3 Stunden.

Der Gesamtgehalt an Se-75-Methionin von Pankreas und Leber ist in Tabelle V dargestellt. Hier wurden beide Organe intoto verascht, die tatsächliche Radioaktivität gemessen und den Organgewichten gegenübergestellt. Die Bauchspeicheldrüse hat 6,36 % , 7,76 % und 5,29 % der injizierten Dosis im

Ablauf von 3 Stunden gespeichert, die Leber 20,04 %, 20,28 % und 18,54 %.

Bei Spätinjektionen von Se-75-Methionin im Anschluß an eine Sekretin-Stimulation erreichen alle untersuchten Organe ihre höchste Aktivität nach 1 Stunde, wie aus Tabelle IV ersichtlich ist. Das Pankreas rafft mit 9,26 %* und 6,85 %* am stärksten. Die Leber besitzt mit 3,89 %* nach 1 Stunde ihr Aktivitätsmaximum, das nach 3 Stunden auf 2,43 %* abgesunken ist. P/L ist durch den größeren Aktivitätsverlust der Leber mit 2,79 nach 3 Stunden günstiger als mit 2,40 2 Stunden zuvor. Die Blutaktivität steigt nach Initialabfall auf 0,81 %* (1 Stunde p.i.) auf 0,96 %* 3 Stunden p.i. an. Das Duodenum zeigt eine Speicherung von 3,46 %/g und 2,61 %/g. In Ileum und Colon findet sich ein geringer Abfall von 2,58 %* auf 2,23 %* und von 2,37 %* auf 1,97 %*. Das Fett zeigt nach 3 Stunden eine Aktivität von knapp über einem halben Prozent.

Versuchsgruppe 4: Die Se-75-Methionin-Organverteilung unter Pankreozymin-Stimulation ist in Tabelle VI und Abbildung 4 zusammengestellt. Das Pankreas weist wiederum mit 9,61 %/g (1/2 Stunde p.i.), 13,43 %/g (1 Stunde p.i.) und 12,38 %/g (3 Stunden p.i.) die höchste Se-75-Methionin-Speicherung pro Gramm Organ.auf. Die Radioaktivität der Leber steigt über 4,78 %/g auf 6,39 %/g 1 Stunde p.i. an. Der Aktivitätsverlust auf 3,69 %/g nach 3 Stunden ist hier deutlicher als bei den anderen untersuchten Organen.

P/L verbessert sich zugunsten des Pankreas von 2,01 (1/2 Stunde) über 2,18 (1 Stunde) auf 3,34 als Dreistundenwert.

Das Blut hat 30 Minuten p.i. nur einen Aktivitätsanteil von 0,37 %/ml, der nach weiteren 30 Minuten auf 0,53 %/ml und nach 3 Stunden auf 0,94 %/ml angestiegen ist. Bei Duodenum, Ileum und Colon bleiben alle Werte um die 3 %/g, 2,5 %/g und um 2 %/g.

Die Ergebnisse von 18 Tieren nach Pankreozymin-Stimulation mit zeitlicher Variation der Se-75-Methionin-Gabe sind in Tabelle VII und Abbildung 5 aufgezeigt. Die Impuls-Verhältnisse der einzelnen Organe werden durch Gabe von Se-75-Methionin 1/2, 1 bzw. 3 Stunden nach Pankreozymin-Injektion kaum verändert. Nur die Leberaktivität sinkt von 7,79 %/g auf 6,39 %/g und 5,40 %/g. Das Pankreas rafft gleichmäßig 15,72 %/g, 13,43 %/g bzw. 15,98 %/g. Das Blut behält den verhältnismäßig niedrigen Wert von 0,41 %/ml nach dem Initialabfall mit 0,53 %/ml und 0,43 %/ml bei. Das Duodenum weist eine Aktivität von ca. 3,3 %* auf, das Ileum von 2,6 %*, das Colon von 2,4 %*.

P/L steigt von 2,04 auf 2,15 und 2,98 an, bedingt durch den rascheren Aktivitätsabfall in der Leber.

Versuchsgruppe 5: Die Verhältnisse nach Vorgabe von 100 mg inaktivem Methionin ohne und mit Sekretin-Stimulation zeigen Tabelle VIII und Abbildung 6 (Säule 3 und 5). Ohne Sekretin-Vorbehandlung hat das Blut eine Aktivität von 0,84 %/ml, die höchste Impulszahl zeigt die Leber mit einer Speicherung von 6,97 % Se-75-Methionin/g, es folgt das Pankreas mit 6,44 %/g. Wenig Aktivität raffen Duodenum, Ileum und Colon (1,82 %*, 1,20 %* und 1,28 %/g). Das Fett nimmt nur 0,79 %/g der Aktivität auf. P/L errechnet sich zu 0,95.

Bei Sekretin-Stimulation und nachfolgender Gabe von inaktivem Methionin weist das Pankreas mit 12,60 %/g eine starke Rarlung

der Testsubstanz auf. Auch die übrigen Organe besitzen relativ hohe Impulszahlen, die Leber 5,50 %/g, das Duodenum 5,12 %; das Ileum 3,73 %; das Colon 3,52 %; das Fett 1,33 %/g. Die Blutaktivität ergibt sich zu 0,55 %/ml. P/L beträgt 2,30.

Versuchsgruppe 6: Entsprechend Tabelle IX und Abbildung 6 (Säule 2) zeigen nach Vorgabe von 100 mg Na-thiosulfat wiederum das Pankreas (9,62 %/g) und die Leber (5,14 %/g) die höchsten Aktivitätswerte. Es folgen das Duodenum mit 4,74 %; das Ileum mit 3,28 % und das Colon mit 2,39 %/g. Das Fett bleibt mit 0,91 % unter der 1 %-Grenze, ebenso das Blut mit 0,56 %/ml. P/L errechnet sich zu 2,01.

Versuchsgruppe 7: Sie umfaßt orientierende szintigraphische Untersuchungen an 8 Tieren zu unterschiedlichen Zeiten nach Se-75-Methionin-Injektion unter verschiedenen Versuchsbedingungen.

Allgemein findet man eine Aktivitätsanreicherung, die etwa 1 cm oberhalb der Rippenbögen beiderseits des epigastrischen Winkels beginnt und ungefähr in Duodenalhöhe übergeht in ein im Oberbauch liegendes gleichseitiges Dreieck vermehrter Aktivität. Getrennt sind die beiden Zonen durch ein Gebiet geringerer Impulsrate, das sich unterhalb des linken Rippenbogenendes kegelförmig bis zur Mitte des Tieres erstreckt. Der Aktivitätsstreifen im epigastrischen Winkel liegt im Leberbereich, das Dreieck mit der Basis in der Duodenalschlinge entspricht dem Pankreasgebiet, die Zone geringerer Aktivität stellt den Magen dar.

Einige Beispiele zeigen die Abbildungen 8 - 12. Bei Ratte Versuchsnummer 3 wurden 7,5 Mikrocurie Se-75-Methionin injiziert und das Tier 15 und 30 Minuten szintigraphiert. Es

zeigt sich bei der Untersuchung nach 15 Minuten eine gleichmäßig hohe Aktivität über dem gesamten Abdomen. Eine Anreicherung im Gebiet von Pankreas und Leber ist schwach angedeutet. Nach 30 Minuten (Abb. 8) fällt bei noch immer hoher Impulsrate über dem Gesamtbereich (Blutaktivität!) eine deutlichere Raffung im Bereich von Pankreas und Leber auf. Eine Differenzierung ist trotz einer Zone geringerer Strichdichte unter dem linken Rippenbogen nicht sicher möglich. Eine Farphotographie des Situs nach Eröffnen des Bauchraumes zeigt, daß das Pankreas fast vollständig von Leber und Darmschlingen überlagert ist (Abb. 9). Es ist etwas vom Pankreasschwanz zwischen Magen und Milz und ein Teil des Pankreaskopfes, bedeckt vom Omentum majus, zu sehen. Um die Bauchspeicheldrüse isoliert szintigraphieren zu können, wurden die Leberlappen nach oben und die Darmschlingen nach rechts zur Seite gelegt (Abb. 10). Das so angefertigte Szintigramm ergab kein deutlicheres Bild des Pankreas, wenn auch ein Teil der überlagernden Aktivität durch die Maßnahmen beseitigt wurde (Abb. 11).

Den Ratten Versuchsnummer 4-6 wurden nach Ligatur des Duodenums unterhalb der Papilla Vateri 3 Mikrocurie Se-75-Methionin injiziert. In der ersten halben Stunde p.i. zeigt sich eine deutliche Aktivitätszunahme im Gebiet der Leber, die sich in den ersten 1 1/2 Stunden noch verstärkt. Die Strichdichte im Pankreasgebiet als Ausdruck einer Anreicherung der markierten Aminosäure nimmt erst nach 1 - 1 1/2 Stunden zu (Abb. 12). Zwischen beide Organe schiebt sich der Magen als Zone geringerer Aktivität. Nach 2 - 2 1/2 Stunden haben sich die Verdichtungszone abgeschwächt und der ganze Oberbauch zeigt gleichmäßige, verringerte Aktivität.

Versuchsgruppe 8: Bei drei Tieren ergibt die Ganzkörpermessung

über 44 Tage nach Injektion von Se-75-Methionin den in Abbildung 13 dargestellten Aktivitätsverlauf. Einen Tag nach der Injektion hat die Impulszahl um 40-49 % des Ausgangswertes abgenommen. Nach drei Tagen ist der Aktivitätsverlust auf 52-61 % gestiegen. Der Abfall geht bis zum 9. Tag p.i. etwa gleichmäßig schnell vor sich, zu diesem Zeitpunkt sind 25-33 % der am Injektionstag gemessenen Impulse nachweisbar. Zu Beobachtungsende nach 44 Tagen sind noch 10-13 % der Radioaktivität vorhanden. Auf Grund der Formanalyse der Aktivitätszeitkurven handelt es sich um wenigstens zwei bis mehrere Verteilungsräume der markierten Aminosäure.

IV. Diskussion

Das von Blau eingeführte mit ^{75}Se markierte Methionin nimmt eine Schlüsselstellung in der nuklearmedizinischen Forschung und Diagnostik ein. Zum ersten Mal ist durch diese Verbindung eine über ihre γ -Strahlung in vivo meßbare, chemisch stabile Aminosäure verfügbar, die gegenüber den früher benutzten Jod-markierten Aminosäuren mit ihrer Anfälligkeit gegenüber körpereigenen Dejodasen hinreichende biochemische Stabilität aufweist. Daneben besteht nur die Möglichkeit einer Markierung mit weichen β -Strahlern (^{14}C , ^3H , ^{35}S), die zur Anwendung am Menschen aus strahlenbiologischen Gründen wenig geeignet sind und wegen ihrer Strahlenqualität ausschließlich audioradiographische oder in vitro-Messungen erlauben (Wheeler, Lukens und György; Hansson; Busch et al.). Der in neuester Zeit verfügbare, sehr kurzlebige Positronenstrahler ^{11}C und das Sauerstoffisotop ^{15}O seien erwähnt. Wegen ihrer geringen Halbwertszeit sind Markierungen mit etwas größerem präparativem Aufwand mit diesem Nukliden nicht möglich. Zudem wird ein zu ihrer Herstellung erforderliches Zyklotron in unmittelbarer Nähe der Untersuchungsstelle in absehbarer Zeit nur selten verfügbar sein.

Im Gegensatz zu den Radiojod-Isotopen als klassischen Testsubstanzen für die Nuklearmedizin mit ausgeprägter Affinität zu einem Organ, nämlich der Schilddrüse, ergeben sich für die markierte Aminosäure ^{75}Se -Methionin Schwierigkeiten der Abgrenzung und Zuordnung aktivitätsanreichernder Bezirke. Eine wenigstens vorübergehende Raffung besteht in allen Organen

hoher Stoffwechselrate und besonders hoher Proteinsynthese. Zahlreiche Arbeiten befassen sich mit der szintigraphischen Darstellung der Bauchspeicheldrüse, der Nebenschilddrüse, malignen Neubildungen mesenchymalen Ursprungs, lymphatischen Gewebes und von Organen der Blutbildung (Blau und Bender; Haynie, Svoboda und Zuidema; Burke und Goldstein; Haacke; Sodee; Sodee, Renerts, Hill und Distefano; Digiulio; Rodriguez-Antunez; Diethelm und Haacke; Tabern, Kearney und Dolbow; Barthelheimer et al.; King et al.; Rodriguez-Antunez, Filson, Sullivan und Brown; Lacroix, Chiarle, Godio und Curino; Deininger und Siellaff; Herrera et al.; Blanquet, Beck und Pigneux; Ephraim). Besonders ausgeprägt sind dabei Überlagerungseffekte im abdominalen Bereich mit der engen topographischen Nachbarschaft von Pankreas, Leber, Gefäßen (Aorta, Vena cava/Enteroportalkreislauf) und lymphatischem Gewebe.

Die Bauchspeicheldrüse stellt noch immer eines der diagnostisch unzugänglichsten Organe des menschlichen Körpers dar. Während zur endokrinologischen Beurteilung des Inselapparates subtile Methoden entwickelt werden konnten, bietet der exokrine Hauptanteil der Drüse zahlreiche ungelöste Probleme, ebenso die Darstellung des Organs ohne Eröffnung des Abdomens. Sowohl das Karzinom, das 1-2 % aller auftretenden Karzinome ausmacht, als auch die in den letzten Jahren zunehmende akute und chronische Entzündung der Bauchspeicheldrüse fordern dringend eine Verbesserung der funktionellen und morphologischen Diagnostik des Organs.

Leider ließ der anfängliche Optimismus über die Ergebnisse der Diagnostik mit Se-75-Methionin rasch nach. Die gefundenen Schwierigkeiten folgen sämtlich aus der Tatsache der wenig organ-

selektiven Raffung, wie bereits erwähnt wurde. Die bisherigen Versuche zu ihrer Überwindung lassen sich in verschiedene Gruppen ordnen: diätetische Vorbereitung des Probanden (Sodee, King et al.), Stimulation der Pankreassekretion durch verschiedene endogene Substanzen (Blau und Bender; Haynie, Svoboda und Zuidema), Versuch des medikamentösen Papillenverschlusses durch Morphin (Rodriguez-Antunez) sowie andererseits meßtechnische Maßnahmen wie Bleiabdeckung der aktivitätsraffenden Leber (Diethelm und Haacke), Lagerung des Patienten (Sodee; Rodriguez-Antunez; Diethelm und Haacke), elektronische Subtraktionsverfahren und Computerauswertung der szintigraphischen Information (Kaplan und Ben-Porath; Desgrez, Razafindramamba, de Saint-Laurent und Kellershohn). Betrachtet man die Ergebnisse anderer Arbeitsgruppen sowie die eigenen Erfahrungen, so zeigt sich, daß die Kenntnisse über Verteilung, zeitliche Verschiebung des Verteilungsmusters und Beeinflußbarkeit der Verteilung von Se-75-Methionin unzureichend sind.

Bewertet man die Ergebnisse der jetzigen tierexperimentellen Untersuchungen zunächst unter dem Gesichtspunkt ihrer Anwendbarkeit auf szintigraphisch-diagnostische Fragestellungen in der Abgrenzung Pankreas gegen Leber, so ist festzustellen: Unabhängig von der Art der geprüften Vorbehandlung ist eine hinreichend hohe Anreicherung von Se-75-Methionin nur in der Frühphase 1 bis höchstens 3 Stunden nach Injektion vorhanden. Geringe zeitliche Unterschiede ergeben sich hierbei für nuchterne Tiere sowie Stimulation durch die verschiedenen geprüften Maßnahmen.

Die im Vollblut vorhandene ⁷⁵Se-Aktivität spielt für die szinti-

graphische Darstellbarkeit von Organen und funktionsdiagnostische Untersuchungen im Abdominalbereich mit den großen Gefäßen, sowie dem erhebliche Anteile des Gesamtblutvolumens enthaltenden Enteroportalkreislauf eine wesentliche Rolle. Bei Multiplikation des Blutvolumens mit der Aktivität pro Gramm weist die Gesamtblutaktivität den geringsten Wert auf 30-60 Minuten p.i. bei nüchternen Tieren (4,40 %), 60 Minuten nach Probetrunk (3,44 %), 30 Minuten p.i. bei Sekretinstimulation (3,53 %) und ebenso bei Pankreozyminstimulation (3,70 %), 60 Minuten p.i. nach Sekretinstimulation + inaktiver Methioningabe (4,48 %); ähnlich verhält sich die Na-thiosulfatgruppe mit 5,60 % 60 Minuten p.i.. Die absolut niedrigsten Werte, also der geringste blutbedingte Impulshintergrund, bestehen somit nach Stimulation durch Probetrunk, Sekretin oder Pankreozymin und Untersuchung 60 Minuten bzw. bei den beiden zuletzt erwähnten Stimulationsmaßnahmen 30 Minuten nach Se-75-Methionin.

Um den Störfaktor Blutaktivität in seinem Einfluß auf die Abgrenzbarkeit der Bauchspeicheldrüse quantitativ darzustellen, wurde zusätzlich ein Quotient aus dem Verhältnis Pankreas/Leberimpulsrate zur jeweiligen Blutaktivität gebildet. Die errechneten Werte sind im Anschluß an die Pankreas- und Leberraffung zu besprechen.

Überblickt man die Raffungswerte in den beiden am stärksten speichernden Organen des Oberbauchs, Leber und Pankreas, für sich allein und in ihrer Relation, so folgt aus den Untersuchungen:

Die geringste Speicherung in der Leber findet sich bei

nüchternen Tieren 3 Stunden p.i. (2,33 %), nach Probetrunk 1 Stunde p.i. (2,92 %) und nach einer zwischenzeitlichen Erhöhung nochmals 4 1/2 Stunden p.i. (2,23 %), unter Sekretin-Stimulation 3 Stunden p.i. (3,16 %), ebenso nach Pankreozymin (3,69 %). Die Unterschiede zwischen den einzelnen Versuchsgruppen sind gering. Eine praktische Bedeutung kommt ihnen nicht zu. Nach Gabe von inaktivem Methionin und Nanthiosulfat liegen die Minimalwerte der Leberraffung höher, interessieren also in diesem Zusammenhang nicht.

Die höchsten Speicherwerte in der Bauchspeicheldrüse dagegen werden beobachtet in der Gruppe nüchterner Tiere 1 Stunde p.i. (10,10 %), nach Probetrunk 3 Stunden p.i. (8,55 %), nach Sekretin-Stimulation 1 Stunde p.i. (14,80 %), zur gleichen Zeit nach Pankreozymin (13,43 %) - der Zeitpunkt der Stimulation vor Gabe der Testdosis hatte bei der Untersuchung 30 Minuten bis 3 Stunden zwischen Stimulus und Testdosis keinen wesentlichen Einfluß. Die höchste Anreicherung wäre somit durch Sekretin oder Pankreozymin zu erzielen, während sich der Effekt eines Probetrunks nicht von der Nüchternuntersuchung unterscheidet.

Beim qualitativen Vergleich der Aktivitäts-Zeit-Kurven von Pankreas und Leber ist festzustellen, daß die Bauchspeicheldrüse in allen Gruppen ein deutlich ausgeprägtes Raffungs-Maximum erkennen läßt, während die Leberaktivität über längere Zeit höher bleibt. Hierbei handelt es sich wohl um die Folge der rascheren Ausschüttung der synthetisierten Verdauungsenzyme aus dem Pankreas und des Aufbaus zum Teil langsamer abgegebener Proteine in der Leber.

Die Absolutwerte der Se-75-Methionin-Speicherung in beiden Organen sind in Tabelle V für eine Versuchsgruppe gegenübergestellt. Bei einem Gewichtsverhältnis Pankreas zur Leber von etwa 1:10 ergibt sich für die Gesamtaktivität bei günstigen Raffungsbedingungen (1 Stunde nach Sekretin-Stimulation) ein Verhältnis der Gesamtaktivitäten von ca. 1:3. Methodisch interessant ist das Verhältnis P/L in Impulsen/g Organgewicht/Minute (Abbildung 7 und Tabelle X). Vergleicht man die Werte dieses Quotienten unter den verschiedenen Versuchsbedingungen 30 Minuten p.i., nach 1 und nach 3 Stunden miteinander, so ergeben sich folgende Befunde:

Nach einer halben Stunde ist P/L bei Sekretingabe mit 3,52 signifikant verbessert gegenüber dem Wert ohne Pankreasstimulation, mit Probetrunk und mit Pankreozyminstimulation (1,35, 1,49 und 2,01). Ähnlich verhalten sich die Gruppen nach 1 Stunde. Der Quotient von 4,42 bei Sekretin-Injektion 1 Stunde vor Se-75-Methionin unterscheidet sich signifikant von 3,14 ohne Stimulation, 2,09 mit Probetrunk und 2,18 bei Pankreozymin-Stimulation. Dieser Wert von 4,42 ist der in sämtlichen Gruppen bei den verschiedenen Untersuchungszeiten erzielte Höchstwert des Verhältnisses Pankreas- zur Leberaktivität. P/L ohne Stimulation errechnet sich mit 3,14 signifikant günstiger als mit Probetrunk (2,09). Sekretinvorgabe 3 Stunden vor der Se-75-Methionin-Testdosis ist weniger wirksam als 1 Stunde vor, der Quotient liegt hier unter dem der Gruppe mit Probetrunk. Bei Tötung der Tiere 3 Stunden nach Se-75-Methionin läßt sich für das Verhältnis Pankreas- zu Leberimpulsrate kein signifikant unterschiedliches Verhalten mehr sichern.

Injiziert man vor Se-75-Methionin inaktives Methionin oder Na-thiosulfat, sind die Quotienten mit 0,95 und 2,01 signifikant verschlechtert gegenüber den Tieren ohne Pankreas-Stimulation. Verwendet man inaktives Methionin nach Sekretin und nach Se-75-Methionin, ergibt sich ein P/L von 2,30 - entsprechend einer ebenfalls statistisch gesicherten Verschlechterung gegenüber dem reinen Sekretinversuch. Es handelt sich dabei offensichtlich um einen am Pankreas stärker ausgeprägten Kompetitionseffekt zwischen dem Überschuß inaktiven Methionins gegenüber der gewichtsmäßig geringen Methionin-Testdosis. Die Ergebnisse decken sich mit Befunden von Burke und Goldstein.

Bildet man das Verhältnis aus dem Quotienten Pankreas- zur Leberaktivität, dividiert durch Blutaktivität (Abbildung 14), so läßt sich die Frage nach einer optimierten Vorbehandlung und dem günstigsten Untersuchungszeitpunkt aus dem Auftreten eines Maximums dieser Funktion beantworten. Bei nüchternen Tieren, sowie nach Gabe eines physiologischen Probetrunks ist ein Maximum 1 Stunde nach Gabe der Testdosis lediglich angedeutet, während Sekretin-Stimulation ein gut ausgeprägtes Maximum 30 Minuten nach Gabe von Se-75-Methionin erkennen läßt. Dieses weist auch 1 Stunde p.i. noch einen günstigen Wert auf. Bei der Pankreozymin-Stimulation zeigt sich das beste Verhältnis von P/L zur Blutaktivität nach 30 Minuten. Es ist jedoch nur halb so groß wie bei der Sekretin-Gruppe. Dies bedeutet, daß die Vorbehandlung und die zur Untersuchung verfügbare Zeit bei Sekretin-Stimulation als am günstigsten zu betrachten sind.

Mit der Rolle der aus der Bauchspeicheldrüse sezernierten markierten Enzyme befaßten sich qualitativ und quantitativ Hansson und Blau, Sodee et al., King et al. Die Aktivität im Darmlumen setzt sich zusammen aus der im Organ Darmschleimhaut gerafften Aktivität (ausgewaschener Darm der in vitro-Messung) und den in den Darm sezernierten markierten Enzymen, besonders des Pankreas, wie in den Versuchen mit in vivo-Szintigraphie ohne und mit Ligatur des Duodenums unterhalb der Einmündung des Pankreasganges gezeigt werden konnte. Die szintigraphischen Befunde nach Duodenalligatur erbrachten keine wesentlichen neuen Gesichtspunkte. Die Aktivitätswerte/g Darmschleimhaut liegen dabei um einen Faktor 2 bis 5 niedriger als in den drüsigen Organen Pankreas und Leber. Die Abhängigkeit von den Stimulations- und Kompetitionsmaßnahmen ist ebenfalls geringer als in den genannten Organen. Aus den Aktivitätswerten folgt, daß szintigraphische Methoden oder andere Oberflächenaktivitätsmessungen kaum diagnostisch verifizierbar erscheinen. Im Rahmen der modernen meßtechnischen Entwicklung in das Darmlumen einführbarer Detektoren (z.B. Halbleiter-Dioden) zeichnen sich hier jedoch erste Möglichkeiten einer in vivo-Diagnostik der Funktion der Schleimhaut von Duodenum, Jejunum und Ileum ab (Wolf).

Hinsichtlich der Strahlenbelastung bei diagnostischen Maßnahmen mit Se-75-Methionin erscheinen die in jüngster Zeit auch von anderen Arbeitsgruppen bestätigten Beobachtungen über die effektive Halbwertszeit des Spätverteilungsraumes der Aminosäure wichtig. Wenn sich auch die Ergebnisse von

der Ratte mit ihren rascheren Stoffwechselvorgängen nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragen lassen, ist ein von der Strahlenbelastung relevanter Parameter gegeben, der bei Dosierungsüberlegungen am Menschen in Rechnung zu setzen ist.

V. Zusammenfassung

An 143 Ratten (Sprague Dawley) wurde das Verteilungsmuster von Se-75-Methionin in seiner zeitlichen Änderung und biologischen Beeinflußbarkeit an Pankreas, Leber, Duodenum, Ileum, Colon und Fettgewebe geprüft. Methodisch fand eine Technik der feuchten Veraschung mit Aktivitätsmessung in vitro Verwendung, die Tötung der Tiere erfolgte in den verschiedenen Versuchsgruppen zu unterschiedlichen Zeiten nach Injektion der Se-75-Methionin-Testdosis. Als stimulierend oder kompetitiv wirkende Substanzen wurden geprüft: Fleischbrühe als Probetrunk, Sekretin, Pankreozymin sowie inaktives Methionin und Na-thiosulfat.

Es zeigte sich, daß die abdominelle Se-75-Methionin-Verteilung durch Stimulationsmaßnahmen nur innerhalb verhältnismäßig enger Grenzen beeinflussbar ist. Das Pankreas bot nach Sekretin oder Pankreozymin 1 Stunde p.i. eine 30 - 50 % stärkere Anreicherung als im Nüchternversuch. Die Leberraffung stieg unter Pankreozymin-Stimulation ebenfalls. Allgemein ist festzustellen, daß die markierte Aminosäure in der Leber länger verweilt als im Pankreas. Kompetitionsversuche mit inaktivem Methionin und Na-thiosulfat als anderen S-haltigen Verbindungen ergaben eine höhere Impulsrate in der Leber, während die Pankreasraffung bei Gabe von inaktivem Methionin um 35 % verringert wurde. Das Verhältnis der Aktivitätsaufnahme pro Gramm Pankreas zu Gramm Leber (P/L) war im Verlauf der ersten Stunde p.i. nur bei Sekretin-Stimulation signifikant verbessert.

Ebenso erwies sich das Verhältnis P/L zur Blutaktivität bei Sekretin 30 und 60 Minuten p.i. deutlich günstiger. Die Impulsrate des Blutes war nur in den ersten 30 Minuten p.i. nach Sekretin- und Pankreozymin-Stimulation verringert.

Die Speicherfähigkeit des Darms läßt sich mit den geprüften Maßnahmen kaum beeinflussen. Besseren Einblick in seine Schleimhautfunktion und in die schnelle, sich in der ersten Stunde p.i. vollziehenden Ausschüttung der Pankreasenzyme sind durch intraluminäre Messungen zu erwarten.

Die Ergebnisse werden im Hinblick auf die diagnostisch-nuklearmedizinische Verwendbarkeit von Se-75-Methionin diskutiert.

L i t e r a t u r - V e r z e i c h n i s :

Barthelheimer H., Fritzsche H., Kuhlencordt F., Schneider C.
und Zukschwerdt L.:

Auffindung eines Nebenschilddrüsen-Adenoms erst nach szintigraphischer Darstellung mit Se-75-Methionin.

Klin. Wochenschrift Heft 16: 854 (1965).

Blanquet P., Beck C. and Pigneux J.:

Significance and Limitations of Pancreas Scintigraphy.

International Atomic Energy Agency, Symposium Salzburg 1968.

Blau M.:

Biosynthesis of Se-75-Selenomethionine and Se-75-Selenocystine.

Biochim. Biophys. Acta 49: 389 (1961).

Blau M. and Bender M.A.:

Se-75-Selenomethionine for Visualization of the Pancreas
by Isotope Scanning.

Radiology 78: 974 (1962).

Blau M. and Manske R.F.:

The Pancreas Specificity of Se-75-Selenomethionine.

J. Nucl. Med. 2: 102 (1961).

Burke G. and Goldstein M.S.:

Radioisotope Photoscanning in the Diagnosis of Pancreatic
Disease.

Amer. J. Roentgenol. Radium Therapy Nucl. Med. 92: 1156 (1964)

Busch H., Davis J.R., Honig G.R., Anderson D.C., Nair P.V.
and Nyhan W.L.:

zitiert nach Diethelm L. und Haacke W..

Deininger H.K. und Sielaff H.-J.:

Pankreasszintigraphie mit Se-75-Methionin.

Röfo 107,3: 353 (1967).

Deininger H.K. and Sielaff H.-J.:

A Comparison of Scintigraphic and Radiological Results
in the Diagnosis of Pancreatic Diseases.

International Atomic Energy Agency, Symposium Salzburg 1968.

Desgrez A., Fazafindramamba V., de Saint-Laurent J. and
Kellersholm C.:

A Theoretical and Experimental Study of the Subtraction of
two Scintigraphic Images (as applied to the Pancreas).

International Atomic Energy Agency, Symposium Salzburg 1968.

Diethelm L. und Haacke W.:

Bisherige Erfahrungen mit der Isotopendiagnostik des Pankreas.
Radiologe 5: 307 (1965)

Digiulio W.:

Uptake of Amino Acid Analogues by the Parathyroid Gland.
J. Nucl. Med. 6: 356 (1965).

Ephraim K.H.:

A New Method for Scanning of the Pancreas.

International Atomic Energy Agency, Symposium Salzburg 1968.

Friedberg:

zitiert nach Wheeler J.E., Lukens F.D.W. and György P..

Gordon:

zitiert nach Wheeler J.E., Lukens F.D.W. and György P..

Greenlaw R.H., Strain W.H., Callear T.E., Dubilier L.D.
and Strain S.C.:

Experimental Studies for Scintillation Scanning of the
Pancreas.

J. Nucl. Med. 3: 47 (1962).

Haacke W.:

Über die Möglichkeit der Darstellung des Pankreas mittels
Se-75-Methionin.

Bericht Deutscher Röntgen-Kongress 1964, Georg Thieme-Verlag,
Stuttgart, S. 55.

Hansson E.:

zitirt nach Diethelm L. und Haacke W..

Hansson E. and Blau M.:

Incorporation of Se-75-Selenomethionine into Pancreatic Juice Proteins in Vivo.

Biochem. and Biophys. Research Communications 13: 71 (1963).

Haynie T.P., Svoboda A.C. and Zuidema G.D.:

Diagnosis of Pancreatic Disease by Photoscanning.

J. Nucl. Med. 4: 193 (1963).

Herrera N.E., Gonzalez R., Schwartz R.D., Diggs A.M.

and Belsky J.:

Se-75-Methionine as a Diagnostic Agent in Malignant Lymphoma.

J. Nucl. Med. 6: 792 (1965).

Kaplan E. and Ben-Porath M.:

Colour Modulation of Gamma Energy and Depth by Dual-Channel Scanning.

International Atomic Energy Agency, Symposium Salzburg 1968.

King E.R., Sharpe A., Grubb W., Brock J.S. and Greenberg L.:

A Study of the Morphology of the Normal Pancreas Using Se-75-Methionine Photoscanning.

Amer. J. Roentgenol. Vol. 96: 657 (1966).

Lacroix L., Chiarle S., Cattaneo Godio R. et Curino G.:

Della Scintigrafia Pancreatica.

Minerva Medica 58: 2208 (1967).

Meschan I., Quinn J.L., Witcofski R.I. and Hosick T.A.:

The Utilization of Radioactive Zinc and Manganese in an Effort to Visualize the Pancreas.

Radiology 73: 62 (1959).

Rodriguez-Antunez A.:

Pancreatic Scanning Utilizing Se-75-Methionine and Morphine.
J. Nucl. Med. 6: 357 (1965).

Rodriguez-Antunez A.:

Photoscanning of the Pancreas.
J. Amer. Med. Ass. 205: 347 (1968).

Rodriguez-Antunez A., Filson E.J., Sullivan B.H.JR. and Brown C.H.:

Photoscanning in Diagnosis of Carcinoma of the Pancreas.
Ann. Intern. Med. Vol. 65: 730 (1966)

Schönheimer:

zitiert nach Wheeler J.E., Lukens F.D.W. and György P..

Sodee D.B.:

Persönliche Mitteilung (1964).

Sodee D.B.:

Progress in Medical Radioisotope Scanning Pancreatography.
J. Nucl. Med. 6: 356 (1965).

Sodee D.B.:

Pancreatic Scanning.
Radiology 87: 641 (1966).

Sodee D.B.:

The Clinical Correlation of Isotope Pancreatography.
Amer. J. Gastroent. 45: 454 (1966)

Sodee D.B.:

Radioisotope Scanning of Pancreas.
New York State Journal of Medicine 67: 2325 (1967).

Sodee D.B. and Distefano B.:

The Role of Radioisotope Scanning in the Evaluation of Gastro-Intestinal Disease.

Amer. J. Gastroent. 43: 423 (1965).

Sodee D.B., Renerts L., Hill G. and Distefano B.:

Dosimetry of Se-75-Selenomethionine for Pancreatic Scanning. Nucleonics 23: 78 (1965).

Spencer R.P. and Blau M.:

Intestinal Transport of Se-75-Selenomethionine.

Science 136: 155 (1962).

Tabern D.L., Kearny J. and Dolbow A.:

The Use of Intravenous Amino Acids in the Visualization of the Pancreas with Se-75-Methionine.

J. Nucl. Med. 6: 762 (1965).

Wheeler J.E., Lukens F.D.W. and György P.:

Studies on the Localization of Tagged Methionine within the Pancreas.

Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 70: 187 (1949).

Zeitspanne **Se-75-Methionin-**
Injektion/Tötung (Stunden)

1/2 1 3

Zahl der Tiere

5 6 6

Pankreas	5,50 $\pm$ 0,86	10,08 $\pm$ 2,08	5,55 $\pm$ 1,42
Fettgewebe	0,58 $\pm$ 0,12	0,88 $\pm$ 0,17	0,17 $\pm$ 0,01
Leber	4,22 $\pm$ 0,62	3,10 $\pm$ 0,37	2,33 $\pm$ 0,31
Blut	0,44 $\pm$ 0,07	0,45 $\pm$ 0,03	0,55 $\pm$ 0,08
Duodenum	2,82 $\pm$ 0,20	3,01 $\pm$ 0,43	1,95 $\pm$ 0,27
Ileum	2,12 $\pm$ 0,24	2,84 $\pm$ 0,30	1,50 $\pm$ 0,17
Colon	2,02 $\pm$ 0,20	2,83 $\pm$ 0,47	0,90 $\pm$ 0,08

P / L 1,35 3,14 2,55

Tabelle I: **Se-75-Methionin-Verteilung 1/2, 1 und 3 Stunden nach intravenöser Injektion**
bei nüchternen Tieren (sämtliche Werte in % der applizierten Dosis/g Organ)

Zeitspanne Se-75-Methionin-

Injektion/Tötung (Stunden)

13

4 1/2

3

1

1/2

Zahl der Tiere

5

7

6

6

6

Pankreas	5,33 $\pm$ 0,21	6,21 $\pm$ 0,46	8,55 $\pm$ 0,67	5,12 $\pm$ 0,34	3,43 $\pm$ 0,37
Fettgewebe	0,63 $\pm$ 0,04	0,60 $\pm$ 0,06	1,05 $\pm$ 0,11	0,41 $\pm$ 0,03	0,77 $\pm$ 0,11
Leber	3,68 $\pm$ 0,32	2,92 $\pm$ 0,10	3,68 $\pm$ 0,48	2,23 $\pm$ 0,13	2,46 $\pm$ 0,17
Blut	0,43 $\pm$ 0,04	0,34 $\pm$ 0,02	1,13 $\pm$ 0,12	0,87 $\pm$ 0,07	0,87 $\pm$ 0,06
Duodenum	3,11 $\pm$ 0,29	2,71 $\pm$ 0,16	3,46 $\pm$ 0,22	2,74 $\pm$ 0,27	3,61 $\pm$ 0,22
Ileum	2,33 $\pm$ 0,18	1,99 $\pm$ 0,10	2,57 $\pm$ 0,15	1,99 $\pm$ 0,18	2,74 $\pm$ 0,11
Colon	2,20 $\pm$ 0,24	1,80 $\pm$ 0,10	3,04 $\pm$ 0,35	1,98 $\pm$ 0,16	2,81 $\pm$ 0,11
Niere	3,46 $\pm$ 0,22	2,95 $\pm$ 0,10	3,98 $\pm$ 0,18	3,42 $\pm$ 0,23	3,98 $\pm$ 0,16

P / I

1,49

2,09

2,50

2,30

1,44

Tabelle II: Se-75-Methionin-Verteilung 1/2 bis 13 Stunden nach intravenöser Injektion bei Tieren mit Pankreasstimulation durch Probetrunk 15 Minuten vor Gabe der

Se-75-Methionin-Testdosis (sämtliche Werte in % der applizierten Dosis/g Organ)

Zeitspanne Se-75-Methionin-
Injektion/Tötung (Stunden)

Zahl der Tiere	1/2	1	3
	4	8	4
Pankreas	11,55 $\pm$ 0,81	14,80 $\pm$ 0,98	9,00 $\pm$ 0,48
Fettgewebe	0,70 $\pm$ 0,04	0,76 $\pm$ 0,07	0,86 $\pm$ 0,23
Leber	3,28 $\pm$ 0,28	3,43 $\pm$ 0,21	3,16 $\pm$ 0,13
Blut	0,35 $\pm$ 0,02	0,53 $\pm$ 0,04	1,19 $\pm$ 0,13
Duodenum	3,05 $\pm$ 0,13	3,60 $\pm$ 0,26	3,26 $\pm$ 0,14
Ileum	1,98 $\pm$ 0,03	3,25 $\pm$ 0,16	2,35 $\pm$ 0,09
Colon	2,23 $\pm$ 0,14	3,07 $\pm$ 0,22	2,16 $\pm$ 0,21
P / I	3,52	4,42	2,85

Tabelle III: Se-75-Methionin-Verteilung 1/2, 1 und 3 Stunden nach intravenöser Injektion bei Tieren mit Pankreasstimulation durch 5 IE Sekretin 1 Stunde vor Gabe der Se-75-Methionin-Testdosis (sämtliche Werte in % der applizierten Dosis/g Organ)

Zeitspanne Se-75-Methionin-
Injektion/Tötung (Stunden)

Zahl der Tiere

	1	3
	4	4
Pankreas	9,26 $\pm$ 0,74	6,85 $\pm$ 0,57
Fettgewebe	0,55 $\pm$ 0,11	0,56 $\pm$ 0,10
Leber	3,89 $\pm$ 0,26	2,43 $\pm$ 0,12
Blut	0,81 $\pm$ 0,12	0,96 $\pm$ 0,02
Duodenum	3,46 $\pm$ 0,26	2,61 $\pm$ 0,13
Ileum	2,58 $\pm$ 0,18	2,23 $\pm$ 0,20
Colon	2,37 $\pm$ 0,10	1,97 $\pm$ 0,19
P / I	2,40	2,79

Tabelle IV: Se-75-Methionin-Verteilung 1 und 3 Stunden nach intravenöser Injektion bei Tieren mit Pankreasstimulation durch 5 E Sekretin 3 Stunden vor Gabe der Se-75-Methionin-Testdosis (sämtliche Werte in % der applizierten Dosis/g Organ)

Zeitspanne Se-75-Methionin-
Injektion/Tötung (Stunden)

1/2 1 3

I. Sekretin 1 Stunde vor Se-75-Methionin

Zahl der Tiere	4	8	4
Pankreas	6,36	7,76	5,29
Pankreasgewicht (g)	0,55	0,53	0,71
Leber	20,04	20,28	18,54
Lebergewicht (g)	6,30	5,96	7,42
Rattengewicht (g)	178	187	210

II. Sekretin 3 Stunden vor Se-75-Methionin

Zahl der Tiere	4	4	4
Pankreas	4,60	4,46	4,46
Pankreasgewicht (g)	0,69	0,69	0,65
Leber	22,42	15,68	15,68
Lebergewicht (g)	8,09	6,45	6,45
Rattengewicht (g)	248	198	198

Tabelle V: Se-75-Methionin-Gesamtgehalt von Pankreas und Leber bei Tieren mit Pankreasstimulation durch 5 E Sekretin 1 und 3 Stunden vor Gabe der Se-75-Methionin-Testdosis (sämtliche Werte in % der applizierten Dosis/Gesamtorgan)

Zeitspanne Se-75-Methionin-
Injektion/Tötung (Stunden)

1/2 1 3

Zahl der Tiere

4 10 4

Pankreas	9,61 $\pm$ 1,23	13,43 $\pm$ 0,59	12,38 $\pm$ 1,18
Fettgewebe	0,25 $\pm$ 0,02	0,43 $\pm$ 0,03	0,36 $\pm$ 0,04
Leber	4,78 $\pm$ 0,42	6,39 $\pm$ 0,44	3,69 $\pm$ 0,27
Blut	0,37 $\pm$ 0,04	0,53 $\pm$ 0,04	0,94 $\pm$ 0,04
Duodenum	2,94 $\pm$ 0,19	3,35 $\pm$ 0,18	3,51 $\pm$ 0,11
Ileum	1,89 $\pm$ 0,14	2,62 $\pm$ 0,10	2,50 $\pm$ 0,13
Colon	2,14 $\pm$ 0,33	2,40 $\pm$ 0,12	1,80 $\pm$ 0,13

P / L 2,01 2,18 3,34

Tabelle VI: Se-75-Methionin-Verteilung 1/2, 1 und 3 Stunden nach intravenöser Injektion bei Tieren mit Pankreasstimulation durch 5 E Pankreozymin 1 Stunde vor Gabe der Se-75-Methionin-Testdosis (sämtliche Werte in % der applizierten Dosis/g Organ)

Zeitspanne Pankreozymin- gabe/Se-75-Methionin-Injektion (Stunden)		1	3
Zahl der Tiere		10	6
Pankreas	15,72 $\pm$ 1,41	13,43 $\pm$ 0,59	15,98 $\pm$ 1,45
Fettgewebe	0,48 $\pm$ 0,03	0,43 $\pm$ 0,03	0,50 $\pm$ 0,05
Lieber	7,79 $\pm$ 0,76	6,39 $\pm$ 0,44	5,40 $\pm$ 0,49
Blut	0,41 $\pm$ 0,03	0,53 $\pm$ 0,04	0,43 $\pm$ 0,04
Duodenum	3,33 $\pm$ 0,30	3,35 $\pm$ 0,18	3,03 $\pm$ 0,30
Ileum	2,63 $\pm$ 0,30	2,62 $\pm$ 0,10	2,64 $\pm$ 0,23
Colon	2,43 $\pm$ 0,22	2,40 $\pm$ 0,12	2,46 $\pm$ 0,27
P / I	2,04	2,18	2,98

Tabelle VII: Se-75-Methionin-Verteilung 1 Stunde nach intravenöser Injektion der Testdosis 1/2, 1 und 3 Stunden nach Pankreasstimulation durch Pankreozymin (sämtliche Werte in % der applizierten Dosis/g Organ)

Versuchsgruppe	A	B	C
Zahl der Tiere	6	6	6
Pankreas	10,08 $\pm$ 2,08	6,44 $\pm$ 0,52	12,60 $\pm$ 0,96
Fettgewebe	0,88 $\pm$ 0,17	0,79 $\pm$ 0,11	1,33 $\pm$ 0,11
Leber	3,10 $\pm$ 0,37	6,97 $\pm$ 0,89	5,50 $\pm$ 0,17
Blut	0,45 $\pm$ 0,03	0,84 $\pm$ 0,06	0,55 $\pm$ 0,02
Duodenum	3,01 $\pm$ 0,43	1,82 $\pm$ 0,12	5,12 $\pm$ 0,40
Ileum	2,84 $\pm$ 0,30	1,20 $\pm$ 0,10	3,73 $\pm$ 0,47
Colon	2,83 $\pm$ 0,47	1,28 $\pm$ 0,09	3,52 $\pm$ 0,54
P / L	3,14	0,95	2,30

Tabelle VIII: Se-75-Methionin-Verteilung 1 Stunde nach intravenöser Injektion der Testdosis
(sämtliche Werte in % der applizierten Dosis/g Organ)

A. unbeeinflusste Tiere

B. 100 mg inaktives Methionin 1 Stunde vor Injektion der Testdosis

C. Gabe der Se-75-Methionin-Testdosis 30 Min. nach Sekretinstimulation,
30 Min. später 100 mg inaktives Methionin, Tötung nach 30 Minuten

Versuchsgruppe Zahl der Tiere	unbeeinflusst	Na-thiosulfat
Pankreas	10,08 $\pm$ 2,08	9,62 $\pm$ 1,18
Fettgewebe	0,88 $\pm$ 0,17	0,91 $\pm$ 0,14
Leber	3,10 $\pm$ 0,37	5,14 $\pm$ 0,64
Blut	0,45 $\pm$ 0,03	0,56 $\pm$ 0,05
Duodenum	3,01 $\pm$ 0,43	4,74 $\pm$ 0,55
Ileum	2,84 $\pm$ 0,30	3,28 $\pm$ 0,31
Colon	2,83 $\pm$ 0,47	2,39 $\pm$ 0,31
P / I	3,14	2,01

Tabelle IX: Se-75-Methionin-Verteilung 1 Stunde nach intravenöser Injektion der Testdosis bei unbeeinflussten Tieren und 30 Min. nach 100 mg Natriumthiosulfat (sämtliche Werte in % der applizierten Dosis/g Organ)

ohne Stimulation	ohne Stimulation	mit Probetrunk	Sekretin	Pankreozymin	inakt. Methionin
ohne Stimulation	Ø	++ (3,58)	+ (2,38)	+ / ++ (2,72)	++ (5,62)
mit Probetrunk	++ (3,58)	Ø	++ (5,12)	Ø (0,52)	++ (8,02)
Sekretin	+ (2,38)	++ (5,12)	Ø	++ (6,05)	++ (8,02)
Pankreozymin	+ / ++ (2,72)	Ø (0,52)	++ (6,05)	Ø	++ (5,90)
inakt. Methionin	++ (5,62)	++ (8,02)	++ (8,02)	++ (5,90)	Ø

Tabelle X: Signifikanzprüfung der Unterschiede zwischen den einzelnen Versuchsgruppen
(1 Stunde nach Se-75-Methionin)

Ø = P > 0,05 (in Klammern t-Wert der Differenz)

+ = P < 0,05

> 0,02

++ = P < 0,01

Abbildungs - Legend en :

- Abb. 1: Se-75-Methionin-Verteilung 1/2, 1 und 3 Stunden nach intravenöser Injektion bei nüchternen Tieren
- Abb. 2: Se-75-Methionin-Verteilung 1/2 bis 13 Stunden nach intravenöser Injektion bei Tieren mit Pankreasstimulation durch Probetrunk 15 Minuten vor Gabe der Se-75-Methionin-Testdosis
- Abb. 3: Se-75-Methionin-Verteilung 1/2, 1 und 3 Stunden nach intravenöser Injektion bei Tieren mit Pankreasstimulation durch 5 E Sekretin 1 Stunde vor Gabe der Se-75-Methionin-Testdosis
- Abb. 4: Se-75-Methionin-Verteilung 1/2, 1 und 3 Stunden nach intravenöser Injektion bei Tieren mit Pankreasstimulation durch 5 E Pankreozymin 1 Stunde vor Gabe der Testdosis
- Abb. 5: Se-75-Methionin-Verteilung 1 Stunde nach intravenöser Injektion bei Tieren mit Pankreasstimulation durch Pankreozymin 1/2, 1 und 3 Stunden vor Gabe der Se-75-Methionin-Testdosis
- Abb. 6: Zusammenstellung des Se-75-Methionin-Verteilungsmusters 1 Stunde nach intravenöser Injektion der Testdosis
1. bei nüchternen Tieren
 2. in Versuchsgruppe 6 mit Na-thiosulfat
 3. in Versuchsgruppe 5 mit inaktivem Methionin ohne Pankreasstimulation
 4. in Versuchsserie 3 mit Pankreasstimulation durch Sekretin
 5. in Versuchsgruppe 5 mit Pankreasstimulation durch Sekretin und inaktivem Methionin
 6. in Versuchsgruppe 2 mit Pankreasstimulation durch Probetrunk

7. in Versuchsserie 3 mit Spätinjektion von Se-75-Methionin bei Pankreasstimulation durch Sekretin
8. in Versuchsserie 4 mit Pankreasstimulation durch Pankreozymin

- Abb. 7: Verhältnis Pankreas- zur Leberaktivität bei nüchternen Tieren und nach Pankreasstimulation mit Probetrunk, Sekretin und Pankreozymin 1/2, 1 und 3 Stunden nach Injektion der Testdosis
- Abb. 8: Szintigramm des 3. Versuchstiers 30 Minuten nach intravenöser Injektion von Se-75-Methionin
- Abb. 9: Eröffneter Bauchraum des 3. Versuchstiers
- Abb. 10: Eröffneter Bauchraum des 3. Versuchstiers nach Seitwärtslagerung von Leber und Dünndarm
- Abb. 11: Szintigramm des in Abb. 10 dargestellten Situs des 3. Versuchstiers
- Abb. 12: Szintigramm des 4. Versuchstiers 60-90 Minuten nach intravenöser Injektion der Se-75-Methionin-Testdosis nach Ligatur des Duodenums unterhalb der Papilla Vateri
- Abb. 13: Langfristige Ganzkörpermessungen bei 3 Tieren nach intravenöser Injektion von Se-75-Methionin (halblog. Darstellung)
- Abb. 14: Verhältnis P/L zur Blutaktivität bei nüchternen Tieren und nach Pankreasstimulation mit Probetrunk, Sekretin und Pankreozymin 1/2, 1 und 3 Stunden nach intravenöser Injektion der Se-75-Methionin-Testdosis

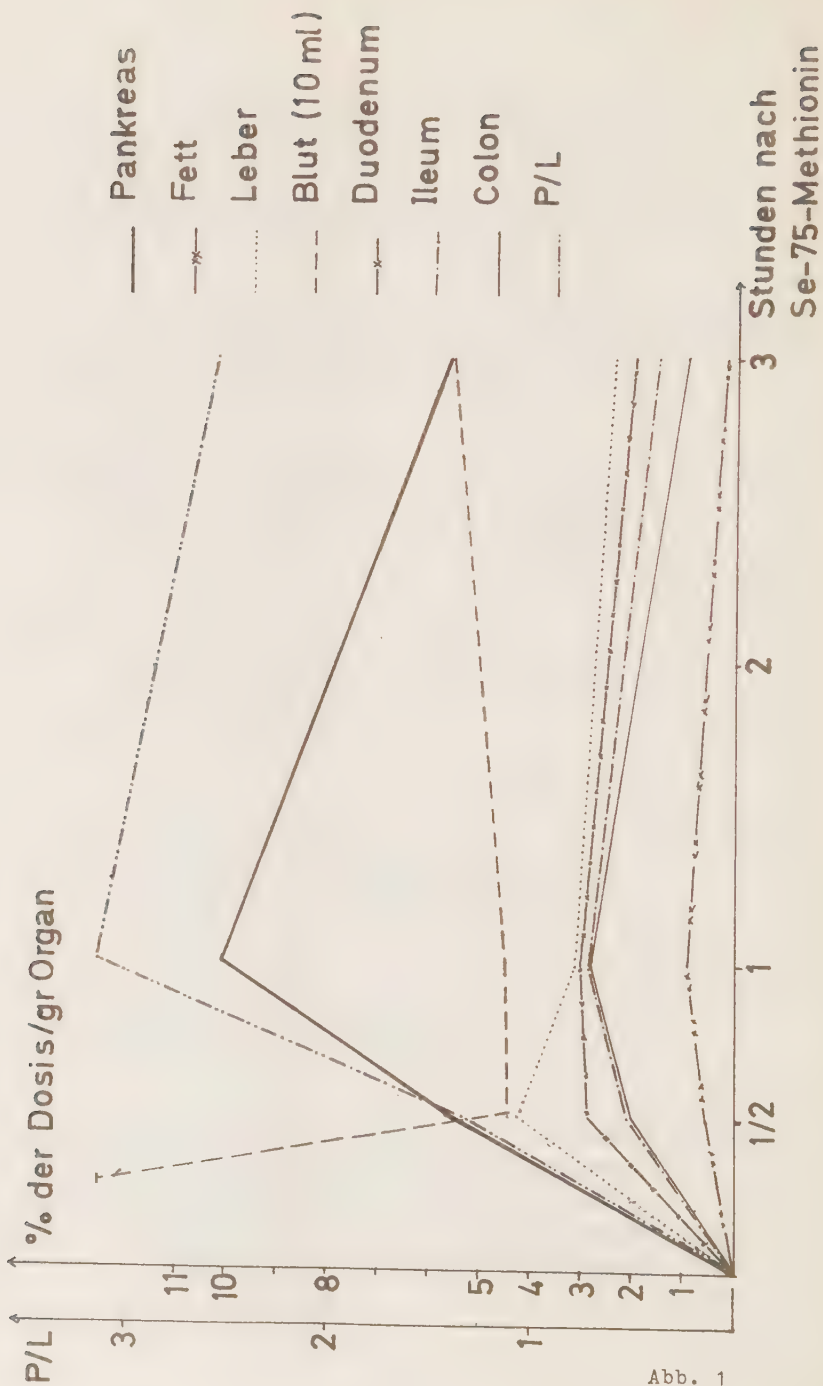
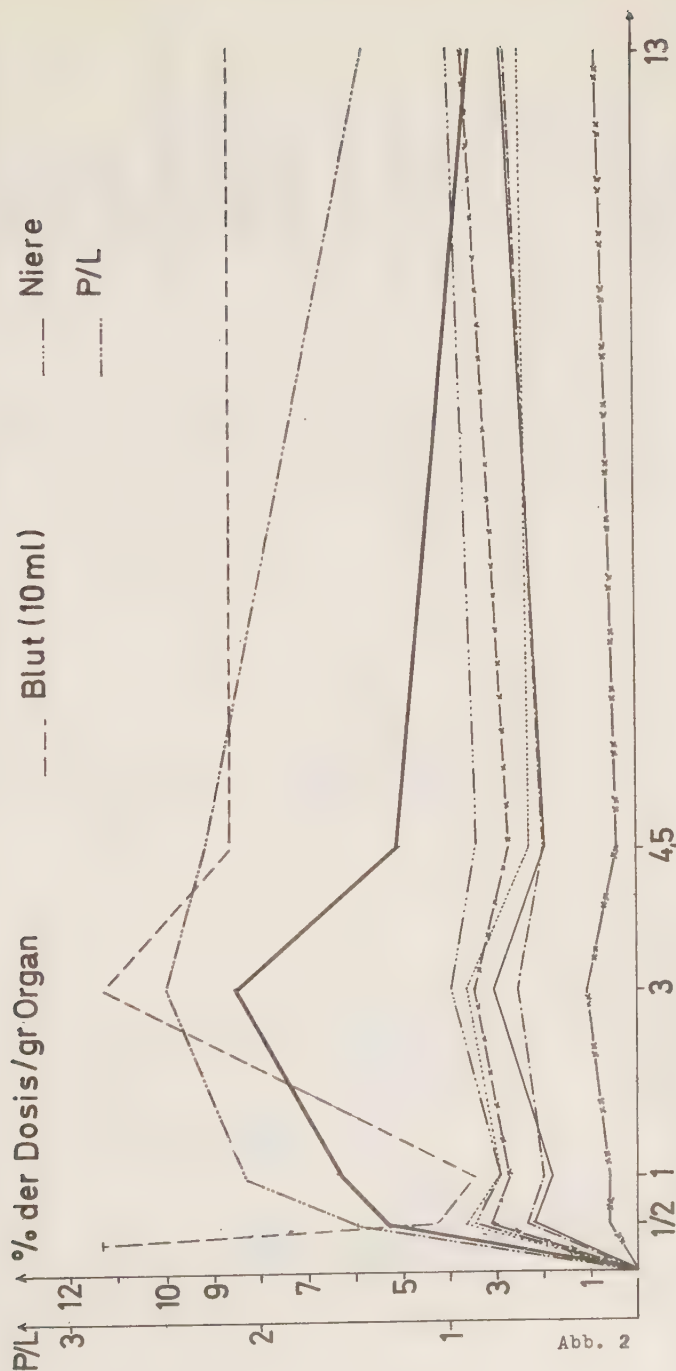


Abb. 1

— Pankreas — Duodenum
 —x— Fett — Ileum
 — Leber — Colon
 — Blut (10ml) — Niere
 — P/L —



Stunden nach Se-75-Methionin

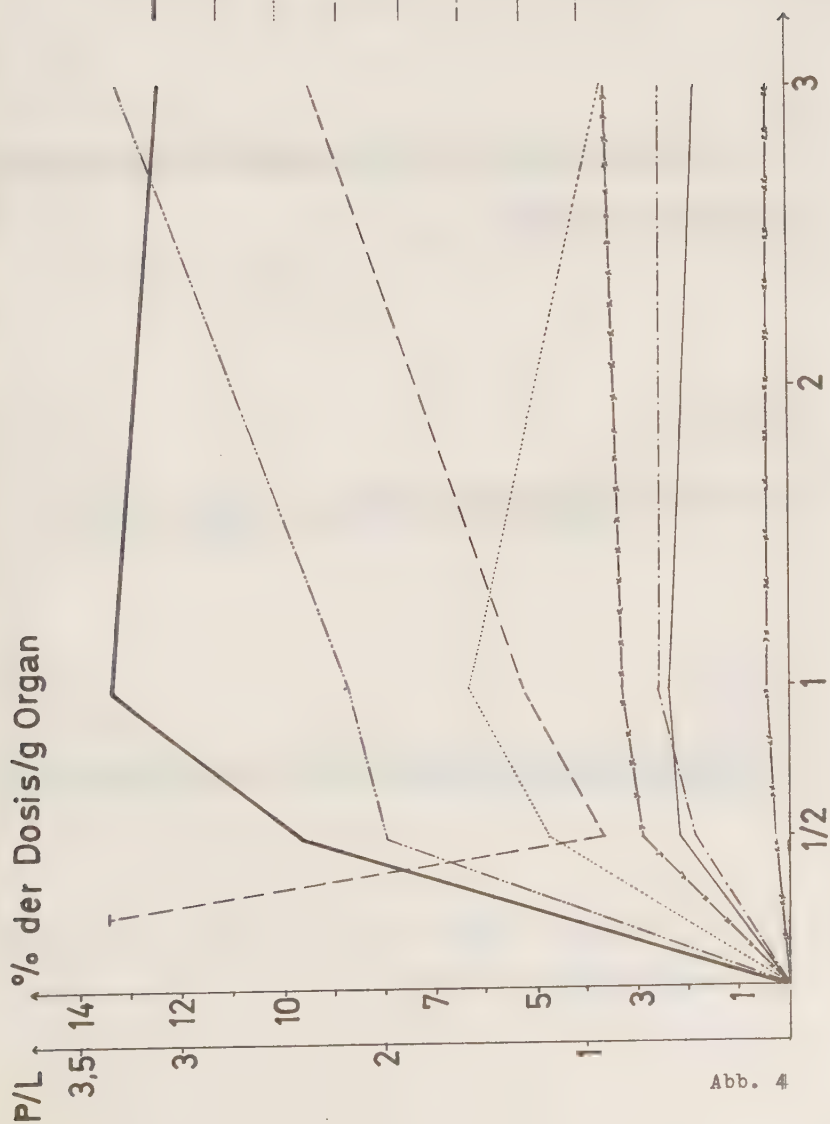


Abb. 4

Stunden nach
Se-75-Methionin



% der Dosis / gr Organ

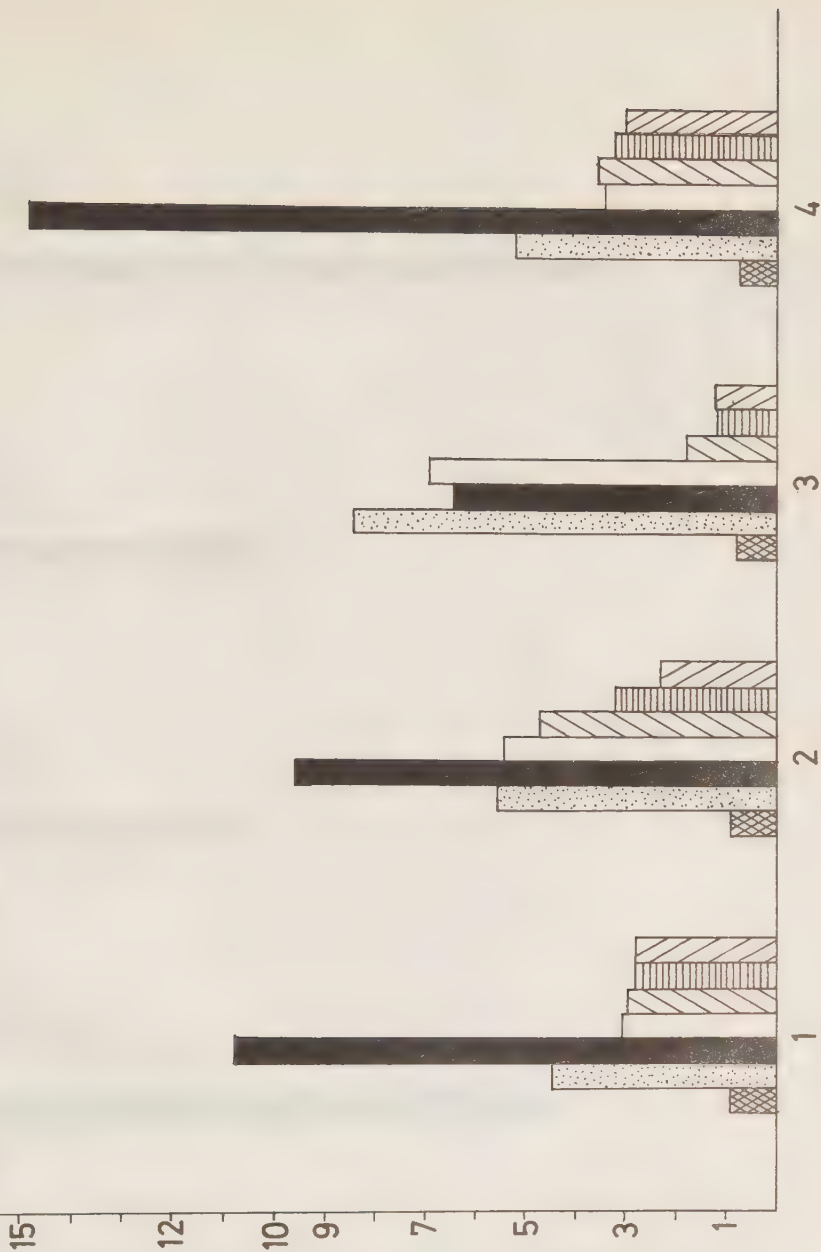
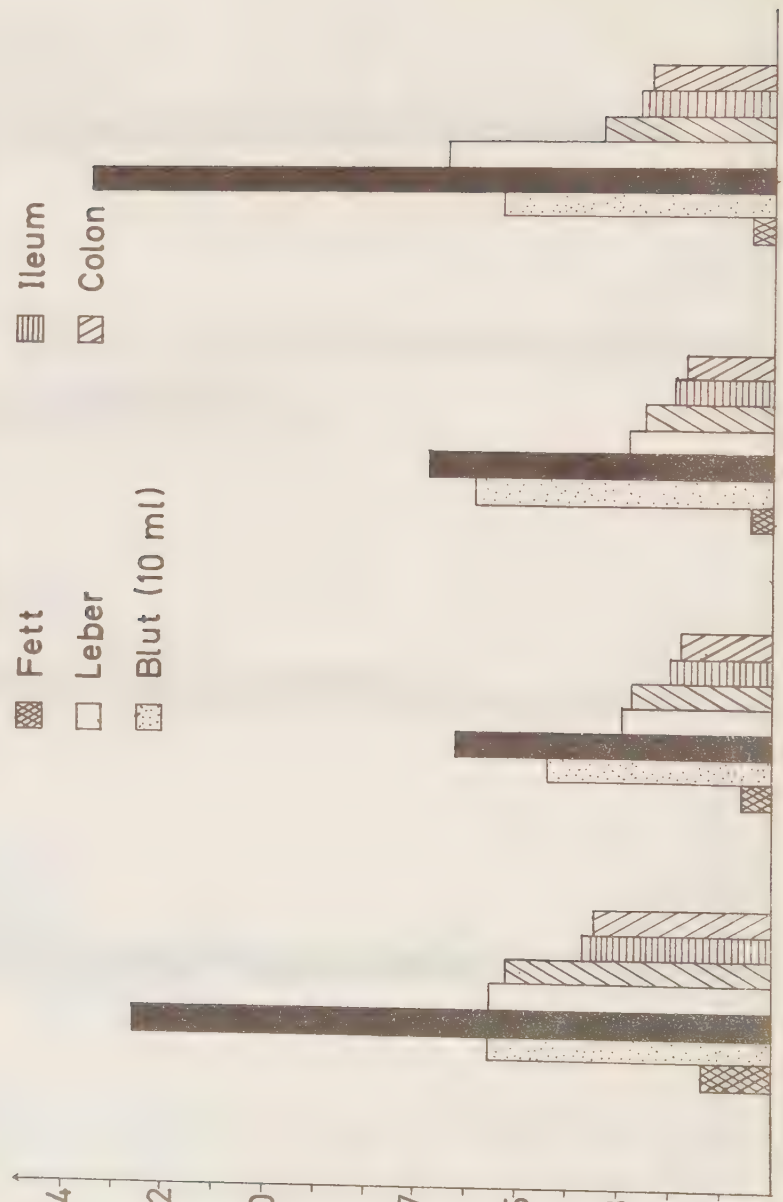


Abb. 6

% der Dosis / gr Organ

- Pankreas
- Fett
- Leber
- Blut (10 ml)
- Duodenum
- Ileum
- Colon



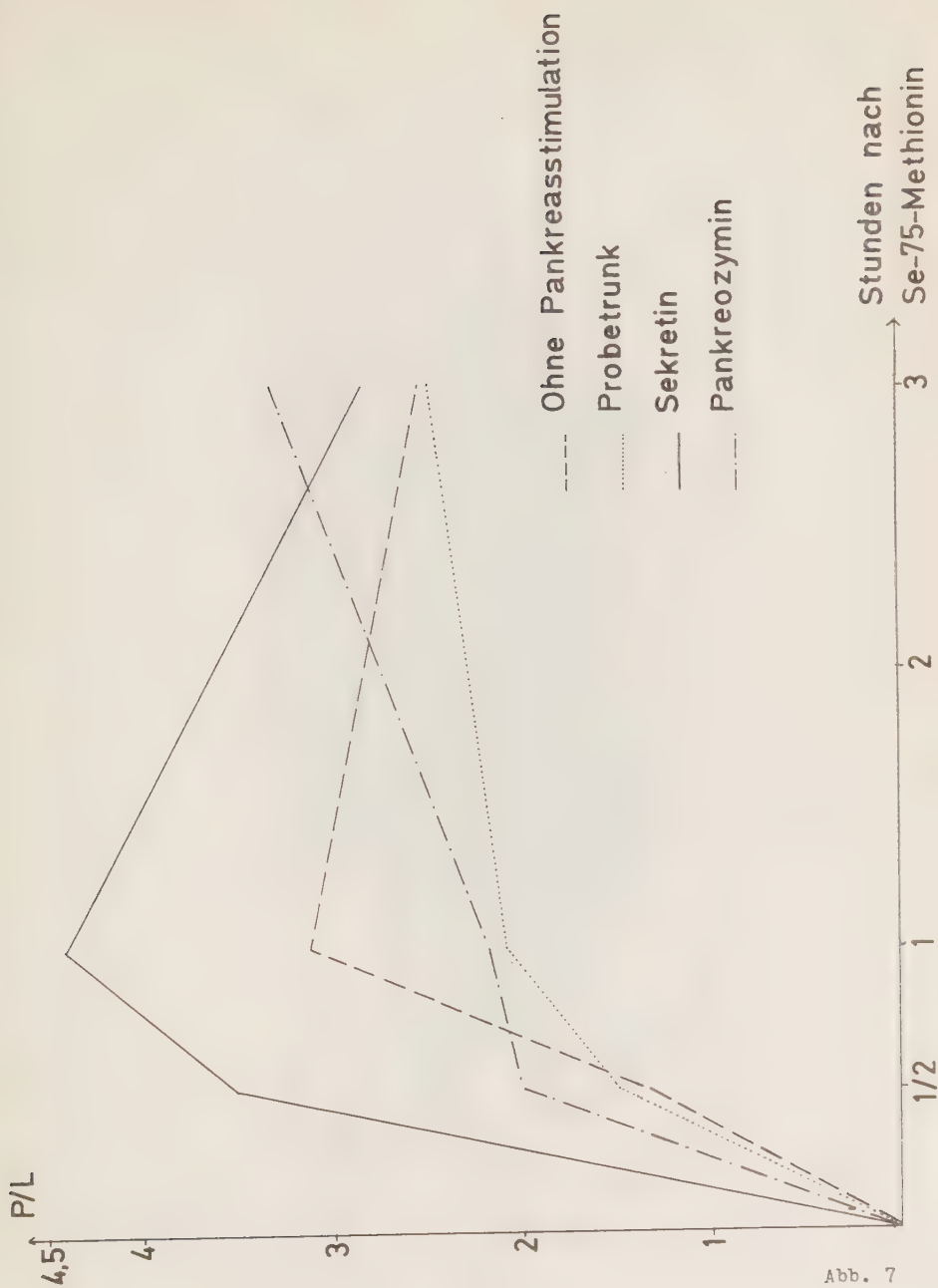


Abb. 7

Vers. Nr. 3

30 min. p.i.



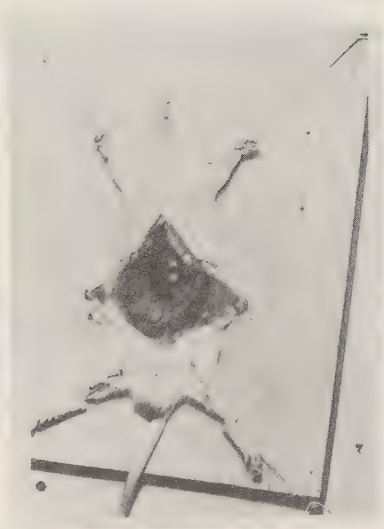
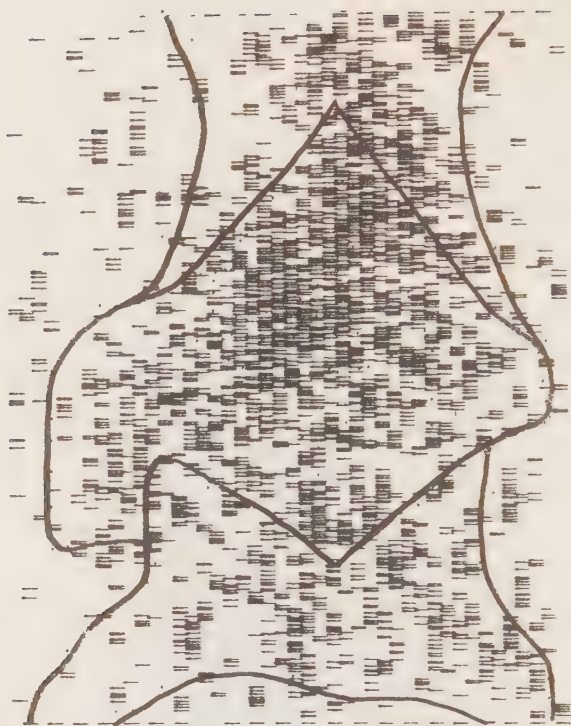


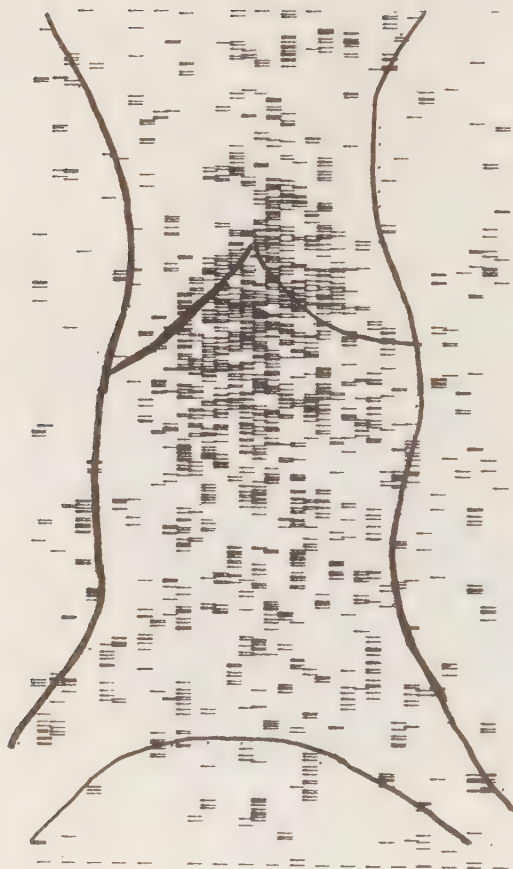
Abb. 9



Vers. Nr. 3



Abb. 11



Vers. Nr. 4
60-90 min. p.i.



Abb. 13

Ohne Stimulation
 Probetrunk
 Sekretin
 Pankreozymmin

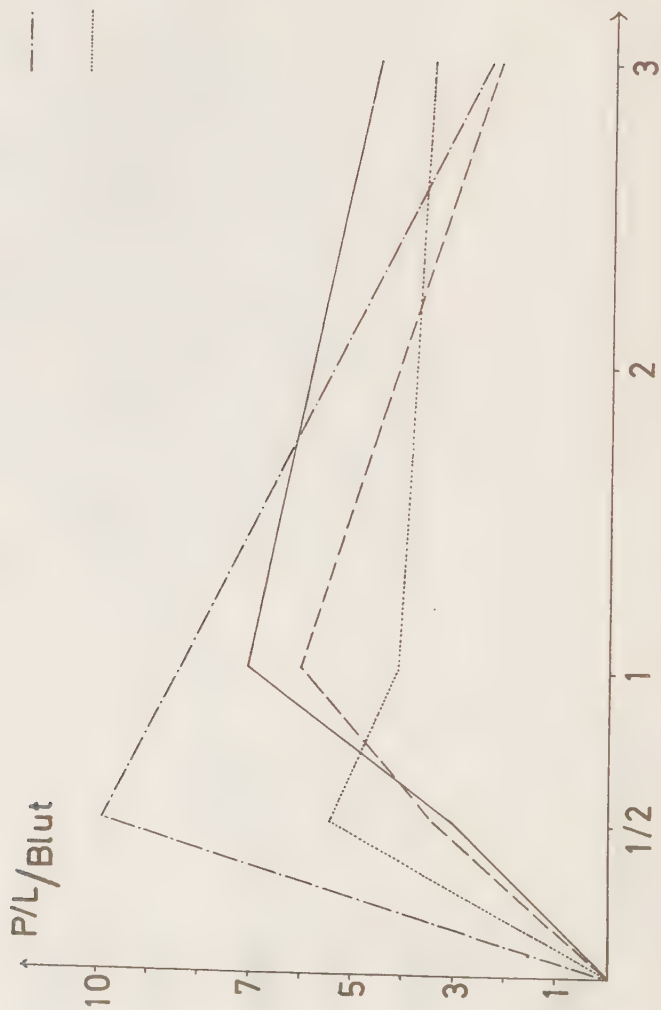


Abb. 14

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. L. D e m l i n g
für die Übernahme des Referats,

Herrn Priv. Doz. Dr. F. W o l f für die Überlassung des
Themas und stete Beratung und Hilfe bei der Fertigstellung
der Arbeit, sowie Herrn Dr. L. C s e r n a y für technisch-
experimentelle Unterstützung.

Lebenslauf:

Ich wurde am 8.9.1942 als Sohn des Bundesbahnobersekretärs Johann Loos und seiner Ehefrau Else geb. Schäfer in Pirmasens geboren.

Nach vierjährigem Volksschulbesuch trat ich im September 1952 in das Neue Humanistische Gymnasium in Nürnberg ein. Dort bestand ich im Juni 1961 mit gutem Erfolg das Abitur.

Anschließend begann ich das Studium der Medizin an der Universität in Erlangen. Dort unterzog ich mich im Frühjahr 1963 dem Vorphysikum und im Sommer 1964 dem Physikum. Ich habe Ende Februar 1968 das medizinische Staatsexamen an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen mit bestem Erfolg bestanden.

Seit März 1968 bin ich als Medizinalassistent am Stadtkrankenhaus Fürth tätig.

Ich bin verheiratet. Aus der Ehe ist ein Kind, jetzt 2 1/2 Jahre alt, hervorgegangen.

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990
